Studien

über

Oxydationen aromatischer Substanzen

im thierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doctorwürde

einer hohen

philosophischen Facultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Karl Klingenberg

aus Marlow.

Rostock.
Carl Boldt'sche Hof-Buchdruckerei.
1891.

Referent: Prof. Dr. **Michaelis.**

Seit der so interessanten Entdeckung von Schultzen und Naunyn[1] im Jahre 1867, dass dem Thierkörper zugeführtes Benzol im Organismus zu Phenol oxydirt wird und als solches sich im Harn nachweisen lässt, wurden von physiologischen und chemischen Forschern die mannigfachsten Untersuchungen über das Verhalten oxydabeler, organischer Körper im thierischen Organismus angestellt, um Aufschluss über die Oxydationsvorgänge in diesem zu erlangen. Besonders sind es von den organischen Verbindungen die aromatischen, die das grösste Interesse in Bezug auf die Art und Weise ihrer Umsetzung in Anspruch nehmen, da, so gut wie unzerstörbar, gerade diese ihren Charakter in den Umsetzungsproducten bewahren und dabei sehr häufig mit Bestandtheilen des Thierkörpers oder in ihm gebildeten Substanzen Synthesen eingehen. So können denn die aromatischen Körper auch leicht, sei es ohne oxydirt zu sein, sei es in der oxydirten Form, wieder aufgefunden werden, während es bei den Abkömmlingen der Fettreihe, weil sie in den meisten Fällen einen völligen Abbau erleiden, nicht gelingt, etwa gebildete Zwischenstufen der Oxydation abzufangen.

Bis vor gar nicht langer Zeit erschien die Oxydation des Benzols zu Phenol und ähnliche Oxydationen des Thierkörpers um so räthselhafter, als ausserhalb des Thierkörpers keine directe Oxydation der Kohlenwasserstoffe

[1] Archiv für Anatomie und Physiologie 1867, S. 340.

zu Phenolen bekannt war, und man zu den letzteren nur auf Umwegen durch die Sulfonsäuren oder Diazoverbindungen gelangen konnte.

Im Jahre 1879 fand nun Hoppe-Seyler[1], dass eine directe Oxydation von Benzol zu Phenol durch Palladiumwasserstoff bewirkt wird. Palladium kann, wie Graham[2] nachwies, sein ungefähr 900faches Volumen an Wasserstoff aufnehmen. Ein derartig mit Wasserstoff beladenes Palladium giebt schon bei gewöhnlicher Temperatur einen Theil des Wasserstoffs ab, und dieser frei werdende Wasserstoff verhält sich wie Wasserstoff im status nascendi. Hoppe-Seyler erhielt beim Schütteln von Benzol mit Palladiumwasserstoff und etwas Wasser bei Zutritt von Luft Phenol. Er erklärt diese Oxydation dahin, dass der „active" Wasserstoff, indem er sich aus dem Molekül O_2 ein Atom O aneignet, das andere Atom O in Freiheit setzt, also in den status nascendi versetzt, und hierdurch „activ" macht.

Fast gleichzeitig mit Hoppe-Seyler zeigten Friedel und Crafts[3], dass durch Einleiten von Sauerstoff in ein bis zum Sieden erhitztes Gemisch von Benzol und Aluminiumchlorid Phenol und ein rother Farbstoff (wahrscheinlich ein Derivat des Phenols) erhalten wird.

Nach Hoppe-Seyler waren es besonders Baumann und Preusse[4], welche die Oxydationsvorgänge im Organismus auf die Wirkungen des activen Sauerstoffes zurückführten, indem sie der Ansicht waren, dass auch in den Organen die Activirung des Sauerstoffs durch nascirenden Wasserstoff erfolgt. Dagegen erklärten Nencki und

---

[1] Berichte der deutsch. chemisch. Gesellschaft 1879, Bd. XII, S. 1551, und Zeitschrift für physiolog. Chemie 1878, Bd. II, S. 23.

[2] Annalen der Chemie u. Pharmac. Suppl. Bd. 5, S. 1, 1867 und Suppl. Bd. 6, S. 289, 1868.

[3] Comptes rendus 1879, Vol. 24, pag. 1460.

[4] Zeitschrift für physiolog. Chemie 1879, Bd. III, S. 158, desgl. 1880, Bd. IV, S. 455.

Giacosa[1] sich nicht mit der Ansicht, dass die Activirung des Sauerstoffes durch nascirenden Wasserstoff im Thierkörper bewirkt werde, einverstanden, sondern sie waren eher der Meinung, dass im Thierkörper durch eine Anlagerung der verbrennbaren Bestandtheile der Gewebe an den indifferenten Sauerstoff des Oxyhämoglobins dieser Sauerstoff activ werde. Sie stützten diese Ansicht dadurch, dass bei der erwähnten Oxydation mittelst der Friedel und Crafts'schen Reaction nach den Untersuchungen Gustavson's[2] stets die Bildung solcher Additionen von den Kohlenwasserstoffen an das Aluminiumchlorid respective Aluminiumbromid stattfindet.

Weitere interessante Untersuchungen über die energischen Oxydationen, die durch activen Sauerstoff veranlasst werden, liegen von E. Baumann[3] vor, doch würde es zu weit führen, auf dieselben, sowie auf die gegen die Theorie von der Activirung des Sauerstoffs durch reducirende Substanzen gemachten beachtenswerthen Einwände von Moritz Traube einzugehen. Ich begnüge mich daher, auf einige dieser interessanten Arbeiten zu verweisen.[4]

Radziszewski veröffentlichte ferner in seiner Arbeit „Ueber die Phosphorescenz der organischen und organisirten Körper“[5] Beobachtungen, die er mit der physiologischen Oxydation in Zusammenhang bringt. Er fand, dass sehr viele im Thierkörper vorkommende Substanzen, wie Lecithin, Fett, Cholesterin, Wachs, Gallensäuren, Trauben-

---

[1] Zeitschr. für physiolog. Chemie 1880, Bd. IV, S. 342.

[2] Berichte d. deutsch. chemisch. Gesellsch. 1878, Bd. XI, S. 1842, desgl. 1879, Bd. XII, S. 859.

[3] Zeitschrift für physiolog. Chemie 1881, Bd. V, S. 244.

[4] So Moritz Traube: Berichte d. deutsch. chemisch. Gesellsch. 1882, Bd. XV, S. 659; 1883, Bd. XVI, S. 123 und 1201; 1885, Bd. XVIII, S. 1877; ferner Hoppe-Seyler: Berichte d. deutsch. chemisch. Gesellsch. 1883, Bd. XVI, S. 117 und S. 1917; Zeitschr. für physiol. Chemie 1886, Bd. X, S. 35.

[5] Annalen der Chemie und Pharmacie 1880, Bd. 203, S. 305—336.

zucker und dergl. sehr schön im Dunkeln leuchten, wenn sie erwärmt mit Aetznatron geschüttelt werden. Das Leuchten zeigen auch sehr viele Aldehyde und selbst aromatische Kohlenwasserstoffe, so dass Radziszewski daher zu dem Schlusse kommt, dass das Leuchten durch einen Oxydationsprocess bedingt wird. Während des Leuchtens findet nämlich eine Spaltung des Sauerstoffmoleküls statt und die verschiedenen, organischen Körper zeigen diese Erscheinung nur, wenn sie sich bei alkalischer Reaction mit dem activen Sauerstoff chemisch verbinden. Nach einer weiteren Mittheilung von Radziszewski[1] wird denn auch durch Schütteln mit Aetznatron und Luft aus Benzol — Phenol, aus Toluol und Aethylbenzol — Benzoësäure, aus Cymol — Cuminsäure erhalten, so dass hier also dieselben Oxydationsproducte wie im Thierkörper entstehen.

Nencki und Giacosa[2] erhielten noch geringe Mengen von Phenol, wenn sie ozonisirten Sauerstoff in ein im Wasserbade erwärmtes Kölbchen mit Benzol und 1% Natronlauge leiteten. Auch diese Oxydation wird dadurch erklärt, dass sich das Ozon O_3 in gewöhnlichen Sauerstoff O_2 und in freie O-Atome spaltet.

Durch Einwirkung von Ozon auf Benzol gelang es Leeds[3] nicht, Phenol zu gewinnen. Dagegen konnte er die Bildung von Phenol aus Benzol durch nascirenden Sauerstoff, den er durch Einwirkung von oberflächlich mit Wasser übergossenem Phosphor erhielt, feststellen. Bei Abwesenheit von Benzol oxydirt der nascirende Sauerstoff das Sauerstoff-Molekül zu Ozon, Wasser zu Wasserstoffsuperoxyd; bei Anwesenheit von Benzol verschwindet die Ozonreaction und beim Verlauf der Einwirkung im Sonnenlicht wird eine grosse Menge von Phenol und Oxalsäure gebildet. Leeds führt sowohl diese oxydirende Wirkung als auch diejenige des Palladiumwasserstoffs (nach den

[1] Journal für practische Chemie N. F. 23, S. 96, 1881.
[2] Zeitschrift für physiolog. Chemie 1880. Bd. IV, S. 339.
[3] Berichte d. deutsch. chemisch. Gesellsch. 1881, Bd. XIV, S 975.

Versuchen Hoppe-Seylers) auf Bildung von Wasserstoffsuperoxyd zurück. Er konnte die Bildung von Wasserstoffsuperoxyd nachweisen, wenn Palladiumwasserstoff mit Luft und Wasser längere Zeit in Berührung gewesen war. Auch erhielt er eine grössere Menge Phenol und Oxalsäure, wenn er Benzol mit einer 1,2 procentigen Lösung von Wasserstoffsuperoxyd in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben 60 Stunden im Sieden erhielt.

Eine reichliche Bildung von Phenol aus Benzol beobachteten endlich noch Nencki und Sieber[1], wenn sie Benzol mit schwefelsaurem Eisenoxydul oder mit frisch gefälltem Kupferoxydul und verdünnter Salzsäure längere Zeit bei 40° digerirten.

In den angeführten Fällen von Oxydationen ausserhalb des Thierkörpers sieht man, wenn auch in den meisten Fällen in sehr geringer Menge, dieselben Oxydationsproducte auftreten wie im Thierkörper. Ob nun bei der Oxydation im Organismus dem activen Sauerstoff allein die energischen Oxydationswirkungen zuzuschreiben sind, oder ob gleichzeitig noch fermentative oder andere uns noch unbekannte Kräfte hierbei thätig sind, werden weitere Forschungen ergeben; jedenfalls sind die Veränderungen und Zersetzungen, welche gewisse Substanzen erleiden, intra wie extra corpus die gleichen. Die Veränderungen oder die Zersetzungsweise dieser Körper wird nur durch die Eigenartigkeit ihrer Moleküle bedingt. Daher erscheint mir auch eine von E. Drechsel aufgestellte Ansicht, auf die ich mit wenigen Worten eingehe, nicht berechtigt. Drechsel weist am Schlusse einer Arbeit: „Ueber Elektrolyse des Phenols mit Wechselströmen“[2] auf die Aehnlichkeit der Processe in seinen Versuchen mit denen im Organismus hin. Er hebt besonders hervor, dass er in der electrolysirten Phenollösung leicht Brenzcatechin und

---

[1] Journal für practische Chemie 1882, N. F. 26, S. 25.

[2] Ber. d. math.-phys. Classe d. Kgl. Sächs. Ges. d. Wissensch. 1888.

Hydrochinon, aber niemals Resorcin nachweisen konnte, und dass im Organismus durch Oxydation aus Phenol auch Brenzcatechin und Hydrochinon, aber nicht Resorcin gebildet wird. Er glaubt deswegen die Annahme machen zu können, dass seine electrolytischen Versuche „das treue Abbild" der Vorgänge im Organismus darstellen. Diese Annahme erscheint doch etwas gewagt und entbehrt vorläufig jeder Begründung. Dass Drechsel aus dem Phenol durch electrolytische Wirkung gerade die Dioxybenzole von der ortho- und para-Stellung und nicht die meta-Verbindung erhalten hat, ist gar nicht auffallend, da bei den verschiedenartigsten Veränderungen des Phenols am leichtesten ortho- und para-Verbindungen sich bilden. So entstehen nur ortho- und para- und nicht die meta-Verbindungen, wenn Phenol chlorirt, bromirt, nitrirt oder in die Phenolsulfosäuren übergeführt wird. Der Grund von diesem Verhalten des Phenols ist eben nur in der Eigenthümlichkeit des Phenolmoleküls zu suchen.

Im Thierkörper werden von aromatischen Substanzen oft leicht Oxydationsproducte gebildet, die bei den gewöhnlichen Oxydationsmethoden ausserhalb des Körpers, wie durch Chromsäure, übermangansaures Kali, Braunstein und Schwefelsäure nicht beobachtet werden. Denn hier kann leicht die Oxydation zu heftig ausfallen, so dass die ersten Oxydationsproducte zerstört werden, während diese im Thierkörper vor weiter gehender Oxydation geschützt und erhalten bleiben, so insbesondere häufig durch synthetische Paarungen, wie mit Glycocoll, Schwefelsäure und Glycuronsäure. Man gelangt so unter Umständen durch Vermittelung des Organismus zu neuen Verbindungen, deren Darstellung auf chemischem Wege mit grossen Schwierigkeiten verknüpft ist (siehe unten Bildung von Oxycarbazol aus Carbazol). Derartige Untersuchungen über das Verhalten aromatischer Substanzen im Thierkörper können also Lücken in der Kenntniss von chemischen Körpern und deren Eigenthümlichkeiten ausfüllen, so dass

sie nach dieser Richtung hin einen chemischen Werth besitzen, während sie andererseits durch Aufklärung der Oxydationsvorgänge im Organismus von physiologischem Interesse sein können.

Die Oxydationen aromatischer Körper können nun in sehr verschiedener Weise im Organismus verlaufen. Ich kann jedoch nicht auf einzelne Fälle hier eingehen, sondern möchte nur einige allgemeine Betrachtungen anstellen.[1]

Aromatische Kohlenwasserstoffe mit einer fetten Seitenkette werden in den meisten Fällen derartig oxydirt, dass die Seitenkette durch eine Carboxylgruppe ersetzt wird. So geben Toluol, Aethylbenzol, Propylbenzol, Benzaldehyd, Mandelsäure, Zimmtsäure, Phenylpropionsäure sämmtlich Benzoësäure, die dann im Harn als solche oder mit Glycocoll gepaart als Hippursäure auftritt. Eine wichtige Ausnahme bildet jedoch Phenylessigsäure, welche nicht zu Benzoësäure oxydirt wird, sondern sich direct mit Glycocoll zu Phenacetursäure paart. Substituirte Kohlenwasserstoffe mit einer Seitenkette geben substituirte Benzoësäuren oder Hippursäuren, wie para-Bromtoluol, ortho-Bromtoluol, para-Kresol, para-Nitrotoluol, ortho-Nitrotoluol, doch findet auch zuweilen, so bei ortho-Kresol eine Oxydation durch Eintritt einer Hydroxylgruppe in den Benzolkern statt.

Besitzen die Kohlenwasserstoffe mehr als eine fette Seitenkette am Benzolkern, so wird stets nur eine derselben zu Carboxyl oxydirt, so dass Xylol in Toluylsäure, Mesitylen in Mesitylensäure, Cymol in Cuminsäure übergeführt wird. Natürlich kann auch hier wieder eine Paarung mit Glycocoll in der Carboxylgruppe eintreten.

---

[1] Eine ausführlichere Beschreibung, Literaturangaben, sowie eine tabellarische Uebersicht über das Verhalten von aromatischen Substanzen im Thierkörper finden sich in der Arbeit von O. Kühling „Ueber Stoffwechselproducte aromatischer Körper". Inaugural-Dissertation, Berlin 1887.

So sahen Nencki und Ziegler nach Cymol-Eingabe nur Cuminsäure[1], Jacobsen dagegen Cuminursäure auftreten.[2]

Aromatische Kohlenwasserstoffe ohne Seitenketten werden, im Falle sie eine Oxydation im Organismus erleiden, in der Weise verändert, dass eine oder seltener mehrere Hydroxylgruppen in den Kern eintreten, also Phenole gebildet werden. Dieser Fall kommt auch bei einigen Kohlenwasserstoffen mit fetter Seitenkette vor; so werden Isopropylbenzol und Butylbenzol nach Nencki und Giacosa[3] im Thierkörper zu den betreffenden Oxyverbindungen und nicht zu Benzoësäure oxydirt.

Alle derartigen durch Oxydation aromatischer Körper im Thierorganismus entstandenen Hydroxylderivate werden nach den bisherigen Untersuchungen niemals als freie Oxydationsproducte durch den Harn ausgeschieden, sondern sie verbinden sich im Organismus mit Schwefelsäure oder in einigen Fällen gleichzeitig mit Glycuronsäure unter Wasseraustritt und treten dann in der Form von Säureestern, als Aetherschwefelsäuren oder Glycuronsäurepaarungen, im Harn auf.

Bei allen bis jetzt auf ihr Verhalten im Organismus untersuchten aromatischen Körpern kann man auch umgekehrt feststellen, dass eine Paarung mit Schwefelsäure stattfinden muss, wenn diese Körper derartig oxydirt werden, dass eine Hydroxylgruppe in den Benzolkern eingetreten ist. Durch quantitative Bestimmungen der Aetherschwefelsäuren von normalem Harn und von solchem, der nach Eingabe der betreffenden Substanzen bei gleicher Ernährung und denselben Bedingungen erhalten wurde, erhält man in der einfachsten Weise Aufschluss, ob eine Oxydation der Substanzen stattgefunden hat oder nicht. Im normalen Harn der Carni- und Omnivoren finden sich stets geringe Mengen von Aetherschwefelsäuren, welche aus den bei der

[1] Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 1872, Bd. V, S. 749.
[2] Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 1879, Bd. XII, S. 1512.
[3] Zeitschr. für physiolog. Chemie 1880, Bd. IV, S. 325.

Eiweissfäulniss im Darm entstehenden aromatischen Verbindungen wie Phenol, Indol, Kresol u. a. gebildet werden. Findet man nun nach dem Eingeben von aromatischen Substanzen im Harn eine bedeutende Vermehrung der Aetherschwefelsäuren, so kann man hieraus schliessen, dass die eingeführten Stoffe eine Oxydation durch Hydroxylirung im Kern erfahren haben.

Natürlich dürfen die eingeführten Substanzen nicht schon freie Hydroxylgruppen enthalten, denn in diesem Falle erfolgt die Bildung der Aetherschwefelsäuren direct ohne Oxydation: so nach Eingabe von Phenol, ortho-, para-, und meta-Kresol, Dioxybenzolen, Oxysäuren u. a. Dabei kann jedoch zuweilen auch noch weitere Oxydation und Eintritt einer Hydroxylgruppe stattfinden bei Phenolen oder substituirten Phenolen, die schon eine Hydroxylgruppe enthalten. So treten Phenol und ortho-Kresol zum Theil unverändert in der Aetherschwefelsäureverbindung aus, zum andern Theil werden sie noch im Organismus zu Hydrochinon und Brenzcatechin, respective zu Toluhydrochinon oxydirt und verlassen in dieser Form mit Schwefelsäure gepaart den Organismus.

Der leichten Löslichkeit und Unbeständigkeit wegen sind die reinen Aetherschwefelsäuren nicht gewonnen worden. Auch die Darstellung der sehr leicht löslichen Kalisalze aus dem Harn macht Schwierigkeiten, so dass nur wenige derselben rein und krystallisirt erhalten sind. Dagegen hat man häufiger die betreffenden Phenole durch Spaltung der Aetherschwefelsäuren des Harns mit starken Säuren gewinnen können. In den meisten Fällen hat man sich jedoch mit der bedeutenden Vermehrung der Aetherschwefelsäuren begnügt. In diesem Falle bleibt es natürlich stets unentschieden, ob eine oder mehrere Hydroxylgruppen in die betreffenden Substanzen eingetreten sind.

Sehr viele aromatische Substanzen, welche im Thierkörper eine Oxydation durch Eintritt einer Hydroxylgruppe erfahren und Aetherschwefelsäuren bilden, können, wie

bereits angedeutet, im Harn noch in einer anderen Verbindung, nämlich als gepaarte Glycuronsäuren auftreten. Die Glycuronsäuren sind durch Spaltung der Paarlinge in zwei isomeren Formen von der Formel $C_6 H_{10} O_7$ erhalten worden. Beide zeichnen sich durch Reductionsfähigkeit von alkalischer Kupferlösung aus und unterscheiden sich dadurch, dass die eine die Ebene des polarisirten Lichts nach rechts dreht, während die andere linksdrehend ist. In krystallisirtem Zustande konnte nur die rechtsdrehende Säure erhalten werden. Von aromatischen Substanzen, die (unter Oxydation oder auch ohne solche, wenn bereits Hydroxyl vorhanden) gleichzeitige Paarung mit Schwefelsäure und Glycuronsäure geben, wären zu erwähnen: Benzol, Brombenzol, Amidobenzol, Cymol, Phenol, Chlor- und Nitrophenole, Kresole, Thymol, Dioxybenzole, Anisol, Phenetol, Indol, ortho-Nitrophenylpropiolsäure. In einigen Fällen gelang es, die Glycuronsäureverbindung aus dem Harn rein zu erhalten, so dass man durch Spaltung weiteren Aufschluss über ihre Zusammensetzung bekommen konnte, oft ist jedoch nur durch Reductionsfähigkeit und optisches Drehungsvermögen des Harns nach Eingabe von aromatischen Substanzen auf das Vorhandensein derartiger Verbindungen mit Glycuronsäure hingewiesen worden.

Bis jetzt waren aromatische Körper, welche im Molekül mehr als einen Benzolkern enthalten, selten auf ihr Verhalten im Organismus untersucht. Ich stellte daher Untersuchungen mit Diphenyl und Diphenylderivaten, sowie mit einigen anderen, zwei Benzolkerne enthaltenden Substanzen an. Es ist einleuchtend, dass bei derartigen Körpern die Oxydation im Organismus in sehr verschiedener Weise verlaufen kann, da die Möglichkeit zur Bildung der mannigfachsten Oxydationsproducte gegeben ist. So muss, im Falle nur eine Hydroxylgruppe in den

betreffenden Körper eingetreten wäre, noch entschieden werden, welche Orts-Stellung dieselbe im Kern einnimmt. Haben sich dagegen an der Oxydation zwei oder mehrere Hydroxylgruppen betheiligt, so können dieselben entweder in den einen Kern allein eingetreten sein oder sich auf beide Kerne vertheilt haben. Von den sehr vielen möglichen Oxyverbindungen können selbstredend auch mehrere gleichzeitig neben einander auftreten. Endlich sei noch erwähnt, dass bei obigen Körpern mit zwei Benzolkernen eine Zerstörung des einen Kerns im Organismus möglich wäre, da aller Wahrscheinlichkeit nach eine derartige Zerstörung des Benzolkerns auch im Organismus zuweilen stattfindet.[1] Es müssten in diesem Falle dann einfachere Derivate des Benzols, beispielsweise aus Diphenyl Benzoësäure entstehen.

Die zur Fütterung dienenden Hunde waren so abgerichtet, dass man zu bestimmten Tageszeiten ihren Harn entnehmen konnte, wodurch man den gesammten 24stündigen Harn ohne Verlust erhielt. Auch wurden sie nur mit bestimmter, ihrem Körpergewicht entsprechender Fleischnahrung gefüttert, um so viel als möglich Gleichmässigkeit in der Zusammensetzung des Harns zu erzielen.

Die quantitative Bestimmung der Aetherschwefelsäure und der Gesammtschwefelsäure habe ich nach der Methode von Salkowski ausgeführt. Die angeführten Zahlen sind aus dem Mittel von gut stimmenden Doppelanalysen berechnet, die im Einzelnen mitzutheilen ich für überflüssig hielt.

Bei mehreren von mir selbst dargestellten Substanzen habe ich kurz die Darstellung erwähnt; die übrigen zur Verfütterung gelangten Körper sind von C. A. F. Kahlbaum, Berlin, bezogen.

---

[1] Juvalta, Zeitschr. für physiolog. Chemie 1889, Bd. XIII., S. 26.

Diphenyl C_6H_5 | C_6H_5

Bei der Darstellung des Diphenyls verfuhr ich nach der von Hübner[1] angegebenen Vorschrift, nach welcher die Dämpfe von schwach siedendem Benzol durch eine, in einem Verbrennungsofen hell rothglühend erhaltene, eiserne Gasleitungsröhre geführt werden. Die Röhre war am vorderen Ende mit einem im Wasserbade stehenden Kolben, welcher das Benzol enthielt, am hinteren Ende mit zwei grossen, in Eiswasser befindlichen Kolben, welche zur Verdichtung der austretenden Gase dienten, verbunden. Nachdem die Röhre bis zur hellen Rothgluth erhitzt war, wurden die Benzoldämpfe durch einen langsamen Kohlensäurestrom in die Röhre geleitet. Als ich so alles Benzol durch die glühende Röhre geleitet hatte, wiederholte ich in derselben Weise noch zweimal das Durchleiten mit den Dämpfen der Flüssigkeiten, die sich in den vorgelegten Kolben verdichtet hatten. Hierauf wurde der Rückstand im Destillirkolben mit der Flüssigkeit in den vorgelegten Kolben vereinigt und das noch unverändert gebliebene Benzol von dem entstandenen Diphenyl im Wasserbade abdestillirt. Das im Rückstande befindliche Diphenyl destillirte ich nun mit Wasserdämpfen über und erhielt es dann durch einmalige Umkrystallisation aus heissem Alkohol völlig rein. (Schmelzpunkt 70°).

Die Resultate der Fütterung von Diphenyl sind in der nachstehenden Tabelle mitgetheilt. In dieser, wie in allen folgenden Tabellen, beziehen sich die Zahlen auf die 24 Stunden, in deren Beginn mit dem täglichen Futter die betreffenden Substanzen eingegeben waren. Zum Vergleich ist in jeder Tabelle auch ein Normaltag des betreffenden Hundes mit aufgeführt.

[1] Annalen der Chemie und Pharmacie 1881, Bd. 209, S. 339.

Tabelle I.

Harnmenge in ccm.	a $BaSO_4$ aus der Aetherschwefelsäure.	b $BaSO_4$ aus der Gesammtschwefelsäure.	$\frac{a}{b}$ 100 Procentzahl der Aetherschwefelsäure von der Gesammtschwefelsäure.	Bemerkungen.
1800	0,558	7,238	7,71	Normaltag.
1760	0,998	9,328	10,6	1,0 Diphenyl.
1570	1,121	7,878	14,2	2,0 Diphenyl.

Es ist hiernach also anzunehmen, dass ein Theil des dem Organismus zugeführten Diphenyls zu Hydroxylverbindungen oxydirt wird und diese Oxydationsstufen in der Paarung mit Schwefelsäure im Harn auftreten. Das Befinden des Hundes war nach dem Eingeben des Diphenyls ein völlig normales. Der helle Harn reducirte in geringem Grade alkalische Kupferlösung. Diese Reduction rührt jedenfalls von gleichzeitigem Auftreten einer gepaarten Glycuronsäure her, doch war deren Menge zur Gewinnung aus dem Harn offenbar zu gering.

Um nun die Oxydationsproducte in grösserer Menge aus dem Harn zu gewinnen, erhielt ein Hund täglich mit der Fleischnahrung 2 Gramm Diphenyl. In dem Befinden des Thieres traten auch bei dieser längere Zeit fortgesetzten Fütterung — im Ganzen sind ca. 50 Gramm verfüttert worden — in keiner Weise Störungen ein. Die gesammelten Harnmengen wurden so weit eingedampft, dass der grösste Theil des Harnstoffs durch Auskrystallisiren entfernt werden konnte, worauf die Mutterlauge wiederholt mit Aether ausgeschüttelt wurde. Der aus dem Aether-Auszug nach Abdestilliren des Aethers verbleibende Rückstand wurde nun mit kaltem absolutem Alkohol aufgenommen, der Alkohol von ausgeschiedenem Schwefel abfiltrirt, auf dem Wasserbade verjagt und nun der Rückstand mit heissem Wasser aufgenommen. Während Farbstoffe und Verunreinigungen zum grössten

Theil zurückblieben, schieden sich aus dem Filtrat beim Erkalten weisse Flocken ab, die unter dem Mikroskop betrachtet aus kleinen Nadeln bestanden, die sternartig oder zu Federn zusammengelagert waren.

Der Harn selbst, welcher durch Aether ausgeschüttelt war, wurde nun, um eine Spaltung der Aetherschwefelsäuren in Hydroxylverbindung und Schwefelsäure zu bewirken, mehrere Stunden auf kochendem Wasserbade mit starker Salzsäure erhitzt und nach dem Erkalten von Neuem wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherauszug, in derselben Weise wie vorhin angegeben behandelt, lieferte in reichlicher Menge eine Substanz, die ebenfalls aus kleinen zu Federn oder Sternen zusammengelagerten Nadeln bestand. Es gelang mir nun, die beiden Substanzen, die ich aus dem Harn erhalten hatte, nämlich vor wie nach der Einwirkung der Salzsäure, mit Wasserdämpfen völlig bis auf eine geringe, im Destillirkolben zurück bleibende Verunreinigung über zu treiben. Im Destillat schied sich in beiden Fällen die völlig reine Substanz aus, die nun aus heissem Wasser in schönen, farblosen, seidenglänzenden Nadeln oder Blättchen krystallisirte. Durch gleichen Schmelzpunkt, gleiche Krystallform und dieselben unten angeführten Reactionen war die Identität der vor und nach der Zerlegung des Harns erhaltenen Substanzen bewiesen. Durch die Elementaranalyse zeigte sich, dass Oxydiphenyl $\begin{matrix} C_6H_5 \\ | \\ C_6H_4{-}OH \end{matrix}$ vorlag.

Es gaben nämlich 0,1851 Substanz 0,0986 Wasser und 0,575 Kohlensäure, daher:

	gefunden:	berechnet: für $C_{12}H_{10}O$.
C	84,71 %	84,70 %
H	5,91 %	5,88 %.

Das so erhaltene Oxydiphenyl stellt schöne, farblose, leicht sublimirende, mit Wasserdämpfen flüchtige, bei

164° schmelzende Nadeln dar. In Alkohol und Aether ist es leicht, in heissem Wasser ziemlich leicht, in kaltem Wasser schwer löslich. Mit Millon's Reagens schwach erwärmt giebt es eine schön violettrothe Färbung und nach längerer Zeit eine violettrothe Ausscheidung. Kalte concentrirte Schwefelsäure wird beim Anreiben mit etwas Substanz schwach blaugrün und später röthlich gefärbt, doch tritt nur sehr geringe Lösung ein, da noch nach längerer Zeit ungelöste Substanztheilchen vorhanden sind, die sich auf Zusatz einer Spur Salpetersäure oder besser von salpetersaurem Kali sofort intensiv grün färben. Ammoniakalische Silberlösung wird nicht reducirt; Eisenchlorid giebt keine charakteristische Färbung. Durch den gleichen Schmelzpunkt meiner erhaltenen Substanz mit dem von Latschinow und Engelhardt[1] dargestellten para-Oxydiphenyl konnte es als ziemlich sicher gelten, dass ich ebenfalls dieselbe Verbindung erhalten hatte. Ich stellte noch, um sehen zu können, ob auch dieses vermittelst der Monosulfonsäure erhaltene para-Oxydiphenyl die von mir angeführten Reactionen giebt, diese Verbindung dar.

Durch Erwärmen von 5 Theilen Diphenyl mit 15 Theilen concentrirter Schwefelsäure auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Diphenyls, Verdünnen mit Wasser und Kochen mit frisch gefälltem, überschüssigem Kupferoxyd erhielt ich beim Erkalten des Filtrats das Kupfersalz der para-Diphenylmonosulfonsäure. Das Kupfersalz wurde dann durch Kochen mit Kalilauge in das Kalisalz übergeführt, welches beim Schmelzen mit Aetzkali, Lösen der Schmelze und Uebersättigen mit Salzsäure das para-Oxydiphenyl abschied. Dasselbe wurde durch Uebertreiben mit Wasserdämpfen oder auch durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser leicht rein, vom Schmelzpunkt 164°, erhalten. Das so

[1] Berichte der deutsch. chemisch. Gesellschaft 1873, Bd. VI, S. 193.

gewonnene para-Oxydiphenyl stimmte sowohl in dem Schmelzpunkte von 164° und der Krystallform als auch in der rothvioletten Färbung durch Millon's Reagens und der Farbenreaction durch Schwefelsäure und salpetersäurehaltiger Schwefesäure völlig mit dem aus dem Harn erhaltenen überein.

Die Constitution des in Rede stehenden Oxydiphenyls und der Diphenylmonosulfonsäure ist durch G. Schultz[1] aufgeklärt worden. Er erhielt aus dem Oxydiphenyl durch Behandeln mit Phosphorpentachlorid ein Chlordiphenyl, welches bei der Oxydation mit Chromsäure para-Chlorbenzoësäure lieferte. Aus dieser Oxydation folgt, dass das Chlordiphenyl, wie andererseits die Diphenylmonosulfonsäure und das aus derselben entstandene Oxydiphenyl die para-Stellung einnehmen. Merkwürdiger Weise findet sich von Hübner[2] ein para-Oxydiphenyl angegeben, von dem man erwarten sollte, dass es völlig identisch mit dem von Latschinow aus der Sulfonsäure erhaltenen wäre. Dasselbe wird durch Diazotirung von schwefelsaurem para-Amidodiphenyl erhalten und stellt nach Hübner dünne Blättchen, die bei 151—152° schmelzen, dar. Mangel an Material zwang mich leider, darauf zu verzichten, das Oxydiphenyl auf diesem Wege darzustellen, um dadurch vielleicht Aufklärung geben oder einen Irrthum berichtigen zu können.

Das Diphenyl wird also im thierischen Organismus zu para-Oxydiphenyl oxydirt, welches in Form der Aetherschwefelsäure-Verbindung im Harn wiedererscheint. Das vor der Zerlegung der Aetherschwefelsäure aus dem Harn erhaltene para-Oxydiphenyl ist wahrscheinlich durch Spaltung der Aetherschwefelsäure während des Eindampfens entstanden.

Das Diphenyl wird durch Oxydationsmittel schwierig angegriffen und bildet nur mit einer Lösung von Chrom-

[1] Annalen der Chemie u. Pharmacie 1874, Bd. 174, S. 209.
[2] „ „ „ „ „ 1881, Bd. 209, S. 348.

säure in Eisessig Benzoësäure. Eine derartige Oxydation und Zerstörung des einen Benzolkerns im Organismus, durch die also Benzoësäure oder Hippursäure im Harn erscheinen müsste, ist nicht erfolgt, da ich weder vor noch nach der Behandlung des Harns mit Salzsäure Benzoësäure nachweisen konnte. Ebenso konnte ich unverändertes Diphenyl nicht im Harn finden.

Aus den oben in Tabelle I mitgetheilten Zahlen für Aetherschwefelsäure lässt sich annähernd feststellen, wie viel Diphenyl im Organismus zur Resorption gelangt ist. Es entspricht ein Molekül Bariumsulfat einem Molekül Oxydiphenylätherschwefelsäure und folglich auch einem Molekül Diphenyl selbst.

$$\underset{233}{Ba\,SO_4} \;-\; \begin{matrix} C_6H_5 \\ | \\ C_6H_4 \cdot O \cdot SO_3H \end{matrix} \;-\; \begin{matrix} C_6H_5 \\ | \\ C_6H_5 \end{matrix}$$

154.

Die Zunahme an Bariumsulfat beträgt nach Eingeben von 1 Gramm Diphenyl 0,44, nach Eingeben von 2 Gramm 0,563 Gramm. Daher lässt sich aus den beiden Gleichungen:

$$233 : 154 = 0{,}44 : x, \text{ und}$$
$$233 : 154 = 0{,}563 : y$$

berechnen, dass bei dem Eingeben von 1 Gramm Diphenyl 0,29 Gramm oder 29 %, bei dem Eingeben von 2 Gramm Diphenyl jedoch verhältnissmässig viel weniger, nämlich nur 0,37 Gramm oder 18,5 % resorbirt und als Oxydiphenyl in Form der Aetherschwefelsäure ausgeschieden werden. Natürlich kann eine derartige Berechnung nicht Anspruch auf absolute Richtigkeit erheben, da die Ausscheidung nicht in einem Tage beendet sein wird, sondern sich in immer verringertem Grade auch noch auf die nächsten Tage erstreckt. Immerhin kann daraus ersehen werden, dass es zur Gewinnung der Phenole nicht vortheilhaft ist, grössere Mengen solcher Substanzen einzugeben, auch wenn sie vertragen werden.

Benzidin, para-Diamidodiphenyl $C_6H_4 - NH_2$ / $C_6H_4 - NH_2$

Bei der Darstellung des Benzidins habe ich die Methode von Schultz[1] benutzt. Eine alkoholische Lösung von 70 Theilen Azobenzol wurde mit 53 Theilen Zinn versetzt und hierzu allmälig concentrirte Salzsäure bis zur Lösung des Zinns gegeben. Dann wurde der Alkohol abdestillirt und der Rückstand mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, wodurch sich Benzidinsulfat abscheidet. Das mit verdünnter Salzsäure ausgewaschene Benzidinsulfat wurde dann durch Kochen mit Ammoniak in freies Benzidin zerlegt, welches durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser rein erhalten wird. Schmelzpunkt 122°.

Die Versuche mit Benzidin wurden an zwei Hunden A und B angestellt, von denen der erste 0,5, der andere 1,0 Benzidin mit der Nahrung erhielt. Ich erhielt folgendes Resultat:

Tabelle II.

	Harnmenge.	a $BaSO_4$ aus der Aether-schwefelsäure.	b $BaSO_4$ aus der Gesammt-schwefelsäure.	$\frac{a}{b}$ 100.	Bemerkungen.
Hund A.	1770	0,634	6,81	9,3	Normaltag.
	1640	0,6609	6,867	9,62	0,5 Benzidin.
Hund B.	1590	0,6233	6,7	9,3	Normaltag.
	1840	0,6164	6,293	9,7	1,0 Benzidin.

Eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren im Harn hat demnach nicht stattgefunden. Das Benzidin verhält sich daher nicht analog dem Anilin, welches im Thierkörper oxydirt und als para-Amidophenolschwefelsäure ausgeschieden wird.

Das Befinden der Thiere war nach der Fütterung ein normales. Der helle Harn zeigte eine nicht mehr wie

[1] Annalen der Chemie und Pharmacie 1881, Bd. 207, S. 330.

normale Reduction von alkalischer Kupferlösung. Durch den mit etwas Bromwasser versetzten Harn wurden hindurchfallende Tropfen von Schwefelkohlenstoff blau oder intensiv grün gefärbt; eine Reaction auf Benzidin, durch welche also unverändert in den Harn übergegangenes Benzidin angezeigt wird.

Benzidin wird durch Braunstein und Schwefelsäure zu Chinon oxydirt. Dass eine derartige Oxydation im Thierkörper nicht stattgefunden, lässt sich aus der in keiner Weise giftigen Wirkung der Substanz schliessen. Wie ein angestellter Versuch zeigte, wird das Hämoglobin des Blutes durch geringe Mengen von hinzugefügtem Chinon sofort in Methämoglobin umgewandelt. Würde nun Benzidin im Thierkörper zu Chinon oxydirt, so müsste dieselbe Veränderung des Blutes erfolgen und die Substanz daher energisch giftig wirken.

Para-Dibromdiphenyl $\begin{matrix} C_6H_4 - Br \\ | \\ C_6H_4 - Br \end{matrix}$

Zur Darstellung desselben wurde nach der Vorschrift von Fittig[1] Diphenyl unter Wasser mit überschüssigem Brom zusammengerieben und die gebildete teigige Masse zuerst mit Natronlauge zur Entfernung des überschüssigen Broms und dann mit Wasser zur Entfernung der Natronlauge gewaschen. Die so erhaltene krümelige Masse wurde durch zweimaliges Umkrystallisiren aus siedendem Benzol vollkommen rein in grossen farblosen, prismatischen, bei 164° schmelzenden Krystallen erhalten.

Das Resultat der Fütterung ist aus nachstehender Tabelle zu ersehen. Hierzu ist noch zu bemerken, dass an dem dem Versuchstage voraufgehenden Tage der Hund ebenfalls schon Dibromdiphenyl und zwar 1,0 Gramm erhalten hatte.

---

[1] Annalen der Chemie u. Pharmacie 1864, Bd. 132, S. 204.

Tabelle III.

Harnmenge.	a $BaSO_4$ aus der Aetherschwefelsäure.	b $BaSO_4$ aus der Gesammtschwefelsäure.	$\frac{a}{b}$ 100.	Bemerkungen.
1440	0,461	7,92	5,81	Normaltag.
1350	0,4725	7,317	6,45	1,5 Dibromdiphenyl.

Es hat also auch hier, wie schon aus der analogen Zusammensetzung des para-Dibromdiphenyl mit dem Benzidin zu erwarten war, keine Oxydation durch Eintritt von Hydroxylgruppen stattgefunden.

Im Allgemeinbefinden des Hundes war nach der Verfütterung keine Störung eingetreten. Der helle Harn führte eine nicht mehr wie normale Reduction alkalischer Kupferlösung herbei.

Das para-Dibromdiphenyl wird durch eine Lösung von Chromsäure in Eisessig zu para-Brombenzoësäure oxydirt. Ob nun eine gleiche Oxydation auch im Thierkörper eingetreten war, konnte ich leider nicht feststellen, da mir nicht genügende Mengen Dibromdiphenyl zur Verfügung standen, um mit Erfolg füttern und dann den Harn auf entstandene para-Brombenzoësäure oder para-Bromhippursäure untersuchen zu können. Es ist jedoch anzunehmen, dass diese Oxydation im Thierkörper nicht stattfindet, da nach dem Verfüttern von Diphenyl weder Benzoësäure noch Hippursäure nachzuweisen war.

Para-Amidodiphenyl $\begin{matrix} C_6H_5 \\ | \\ C_6H_4 - NH_2 \end{matrix}$

Auch diesen Körper, der nicht käuflich war, habe ich selbst dargestellt und zwar durch Reduction von para-Nitrodiphenyl. Zur Darstellung der letzteren Verbindung wurde nach Schultz[1] eine Lösung von 5 Theilen Diphenyl in 10 Theilen Eisessig mit 4 Theilen Salpeter-

[1] Annalen der Chemie u. Pharmacie 1874, Bd. 174, S. 210.

säure vom specif. Gew. 1,45 gekocht. Das gebildete para-Nitrodiphenyl wurde hierauf mit Wasser ausgefällt und durch zweimaliges Umkrystallisiren aus heissem Alkohol in langen, bei 113° schmelzenden Nadeln erhalten. Eine andere von Hübner[1] angegebene Darstellung, nach der das para-Nitrodiphenyl entstehen soll, wenn 1 Theil Diphenyl, in 8 Theilen Eisessig gelöst, mit einem Gemisch von etwas mehr als 1 Theil Salpetersäure (spec. Gew. 1,5) und 11 Theilen Eisessig unter Abkühlung nach und nach versetzt wird, erwies sich, unter meinen Händen wenigstens, als völlig unbrauchbar, da nach Zusatz von Wasser sich nur unverändertes Diphenyl abschied. Die alkoholische Lösung des erhaltenen para-Nitrodiphenyls wurde mit der zur Amidirung nöthigen Menge Zinn und Salzsäure gekocht, dann die Flüssigkeit mit Natronlauge neutralisirt und endlich das entstandene para-Amidodiphenyl mit Wasserdämpfen übergetrieben. Aus heissem Wasser umkrystallisirt stellte es farblose, bei 49° schmelzende Blättchen dar.

Nach der Eingabe von 1,5 gr para-Amidodiphenyl zeigten sich nach kurzer Zeit bei einem Hunde Vergiftungserscheinungen. Der Hund erbrach einen Theil der Nahrung, konnte sich bald nicht mehr aufrecht halten und war unter Erscheinungen einer Erstickung nach Verlauf von zwei Stunden todt. Das Blut und Herz waren bei der gleich gemachten Section fast schwarz, die Lunge hell chocoladenbraun gefärbt. Das sehr dickflüssige Blut zeigte, mit sehr viel Wasser verdünnt, durch den Spectralapparat betrachtet sehr deutlich den Absorptionsstreifen des Methämoglobins. Bei Untersuchung der Niere wurden die Harncanälchen vollkommen verstopft gefunden. Die Vergiftung durch para-Amidodiphenyl hat demnach viel Aehnlichkeit mit der Vergiftung durch

[1] Annalen der Chemie u. Pharmacie 1881, Bd. 209, S. 340.

Anilin, da in beiden Fällen die Thiere durch eine Umwandlung des Hämoglobins zu Methämoglobin und Zerfall der Blutkörperchen an Erstickung zu Grunde gehen.

Carbazol, Diphenylimid $\begin{matrix} C_6H_4 \\ | \\ C_6H_4 \end{matrix} \rangle NH$

Bei der Fütterung von Carbazol wurden folgende Zahlen erhalten:

Tabelle IV.

Harnmenge.	a $BaSO_4$ aus der Aether-schwefelsäure.	b $BaSO_4$ aus der Gesammt-schwefelsäure.	$\frac{a}{b}$ 100.	Bemerkungen.
1800	0,558	7,238	7,71	Normalharn.
1710	1,19	—	—	1,0 Carbazol.
1825	1,719	9,147	18,79	2,0 Carbazol.

Die Tabelle zeigt eine bedeutende Vermehrung der Aetherschwefelsäuren, so dass man auf eine Oxydation des dem Thierkörper zugeführten Carbazols schliessen kann. Das Befinden des Hundes war ein völlig normales. Der helle Harn reducirte nur schwach alkalische Kupferlösung und zeigte im Polarisationsapparate ein nur äusserst geringes Drehungsvermögen, so dass das Auftreten von Glycuronsäure-Verbindung nur unbedeutend ist. Um nun die gebildeten Oxydationsproducte in grösseren Mengen zu gewinnen, wurden durch tägliches Eingeben von 2,0 Gramm Carbazol bei mehreren Hunden im Ganzen ungefähr 50 Gramm verfüttert. Der gesammelte und eingedampfte Harn wurde nach dem Auskrystallisiren des Harnstoffes wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Der aus dem Aetherauszug nach Abdestilliren des Aethers verbleibende Rückstand gab mit salpetersäurehaltiger Schwefelsäure eine intensive Grünfärbung, eine dem Carbazol, sowie dem weiter unten zu besprechenden Oxycarbazol zukommende Reaction. Es gelang mir

jedoch nicht, krystallisirbare Substanzen aus dem Rückstande zu erhalten, so dass von den beiden Körpern nur wenig vorliegen konnte. Da die Reaction eine sehr empfindliche ist, vermuthe ich, dass während des Eindampfens des Harns eine geringe Spaltung der Aetherschwefelsäure stattgefunden hat, so dass vom Aether etwas Oxycarbazol aufgenommen ist. Der Harn wurde nun längere Zeit auf dem Wasserbade mit starker Salzsäure erhitzt und dann nach dem Erkalten wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestilliren des Aethers verbleibende Rückstand wurde mit kaltem Alkohol aufgenommen und dann die vom Schwefel abfiltrirte, tiefrothbraun gefärbte, alkoholische Lösung in viel kaltes Wasser gegossen. Es schied sich dabei eine reichliche Menge eines hellbraunen, flockigen Niederschlages ab. Dieser Niederschlag wurde nach dem Auswaschen mit Wasser ausgekocht und die Lösung von Farbstoffen und harzigen Verunreinigungen abfiltrirt. Beim Erkalten des Filtrats schieden sich hellgrau oder etwas bräunlich gefärbte Flocken ab, die, unter dem Mikroskop betrachtet, aus kleinen zu Drusen oder dichten Sternen zusammengelagerten Nadeln oder auch aus wetzsteinförmigen Blättchen bestanden. Durch wiederholtes Umkrystallisiren einer Portion aus heissem Wasser erhielt ich je nach Concentration der Lösung die beiden Krystallformen, sowie auch zuweilen grössere Nadeln, doch war die Substanz immer in geringem Grade gefärbt. Als beste Reinigungsmethode, wenn auch mit grossen Verlusten verknüpft, erschien mir das Kochen der Lösungen mit Thierkohle, da ich hierdurch ein fast farbloses, zur Elementaranalyse genügend reines Präparat erzielte. Fast farblose Blättchen erhielt ich auch durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Benzol. Bei der Elementaranalyse gaben 0,2618 einer durch dreimaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser erhaltenen Substanz I 0,7452 CO_2 und 0,1236 H_2O. Bei 0,1744 derselben, nochmals durch

Thierkohle gereinigten Substanz II erhielt ich 0,5014 CO_2 und 0,081 H_2O, folglich:

		gefunden:	berechnet: auf $C_{12}H_9NO$.
C,	I	77,97 %	78,68 %
	II	78,41 %	
H,	I	5,24 %	4,9 %.
	II	5,16 %	

Eine Stickstoffbestimmung meines erhaltenen Körpers auszuführen, schien mir nicht nöthig, da es sich nur darum handelt, ob bei Oxydation im Organismus das Carbazol eine oder mehrere Hydroxylgruppen eintreten lässt. Aus der Elementaranalyse geht aber mit Sicherheit hervor, dass dem Organismus zugeführtes Carbazol sich zu einem Oxycarbazol oxydirt, welches in Form der Aetherschwefelsäure-Verbindung durch den Harn ausgeschieden wird.

Die Frage, welche Stellung im Benzolkern die OH Gruppe bei dem bis dahin unbekannt gewesenen Oxycarbazol einnimmt, muss vorläufig noch als eine offene bezeichnet werden.

Was die Resorptionsfähigkeit des thierischen Organismus für das Carbazol anbelangt, so kann, in derselben Weise wie beim Diphenyl angegeben, aus der Zunahme an Bariumsulfat von 0,632 nach Eingeben von 1 Gramm und von 1,161 nach Eingeben von 2 Gramm Carbazol annähernd berechnet werden, dass bei der Fütterung mit 1 Gramm — 0,45 oder 45 %, bei der Fütterung mit 2 Gramm — 0,83 oder 41,5 % resorbirt und als Oxycarbazol ausgeschieden werden. Eine Vergleichung mit den beim Diphenyl erhaltenen Werthen zeigt, dass das Carbazol vom Thierkörper sowohl in geringerer, als in grösserer Menge bei weitem günstiger aufgenommen wird, als das Diphenyl.

Das so erhaltene Oxycarbazol stellt also ein weisses, krystallinisches Pulver dar, das aus mikroskopisch kleinen, zu Drusen zusammengelagerten Nadeln oder Blättchen besteht. Es ist leicht löslich in Aether, Alkohol, Benzol, fast unlöslich in kaltem und schwer löslich in heissem Wasser. Beim Erhitzen im Röhrchen findet eine Sublimation statt. Der Schmelzpunkt liegt bei 255—258 °, doch tritt hierbei schon eine Braunfärbung mit anscheinender Zersetzung der Substanz ein. Mit Millon's Reagens entsteht eine grünbraune Färbung mit späterer Ausscheidung. Von kalter Schwefelsäure wird es mit gelbbrauner Farbe gelöst, die auf Zusatz einer Spur Salpeter in eine intensiv grüne und später braunrothe Farbe übergeht. Eisenchlorid erzeugt beim Erwärmen einen braunen, missfarbigen Niederschlag. Sowohl wässerige wie ammoniakalische Silberlösung werden sofort schon in der Kälte reducirt.

Ich habe nun verschiedene Versuche angestellt, um auch extra corpus ein Oxycarbazol zu erhalten. Das Nächste war, eine Monosulfonsäure zu gewinnen, um dann durch die Kalischmelze zum Phenol zu gelangen. Carbazol wurde daher mit concentrirter Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur und auf dem Wasserbade behandelt. Es löste sich die Substanz in der Säure mit brauner Farbe, doch war keine merkliche Einwirkung zu constatiren, da durch Wasserzusatz nur unverändertes Carbazol ausgeschieden wurde. Beim Uebergiessen von Carbazol mit rauchender Schwefelsäure konnte ich dagegen bei genügendem Säurezusatz eine Einwirkung schon dadurch feststellen, dass sich die Flüssigkeit tiefgrün färbte und beim Zusatz von Wasser keine Ausscheidung mehr erfolgte. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde die Flüssigkeit zur Entfernung der überschüssigen Schwefelsäure mit einer genügenden Menge von kohlensaurem Baryt erwärmt und dann filtrirt. Aus dem eingedampften Filtrat krystallisirte das Barytsalz in

weissen, mikroskopisch kleinen Nadeln, die büschelig oder concentrisch an einander lagern. Es ist in Alkohol unlöslich, in heissem Wasser sehr leicht, in kaltem Wasser ziemlich leicht löslich. Durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus heissem Wasser erhielt ich das Barytsalz leicht völlig rein. In derselben Weise erhielt ich ein Barytsalz, wenn ich auf Carbazol concentrirte Schwefelsäure im Verhältniss der Molekulargewichte bei 150° einwirken liess. Ein drittes Barytsalz konnte ich endlich noch gewinnen aus der Einwirkung von Schwefelsäurechlorhydrin SO_3HCl auf Carbazol in der Kälte. Die so nach drei verschiedenen Darstellungsmethoden erhaltenen Barytsalze bewiesen jedoch durch die Barytbestimmungen, dass ich in keinem Falle eine Monosulfonsäure, sondern stets nur Disulfonsäure des Carbazols erhalten hatte. Die drei Barytsalze ergaben nämlich folgende Werthe an Baryt:

1. Barytsalz durch Einwirkung rauchender Schwefelsäure erhalten: 28,1 % Ba bei 90° getrocknet, 31,8 % Ba bei 130° getrocknet.
2. Barytsalz durch Einwirkung von Schwefelsäure bei 150° erhalten: 27,6 % Ba bei 90° getrocknet, 29,4 % Ba bei 115—120° getrocknet.
3. Barytsalz durch Einwirkung von Schwefelsäurechlorhydrin erhalten: 29,5 % Ba bei 110° getrocknet, 31,09 % Ba bei 125° getrocknet.

Das Barytsalz einer Monosulfonsäure des Carbazols müsste berechnet 20,19 % Baryt, dasjenige einer Disulfonsäure 29,65 % Baryt ergeben. Dass die Analysen der Barytsalze etwas verschieden von einander ausgefallen waren, kann nur dadurch erklärt werden, dass sie über 100° erhitzt flüchtige Bestandtheile abgeben, eine Annahme, die auch eine Bestätigung durch einen bei dieser Temperatur deutlich bemerkbaren Geruch findet. Unter 100° getrocknet verlieren die Salze dagegen schwierig alles Krystallwasser, so dass ich hierdurch etwas zu niedrige Zahlen erhalten hatte. Immerhin können die

durch die Analysen erhaltenen Zahlen nur für die Disulfonsäure geltend sein, so dass ich daher die Hoffnung, eine Monosulfonsäure des Carbazols und aus dieser dann durch Kalischmelze ein mit meinem Körper vielleicht identisches Oxycarbazol zu gewinnen, aufgeben musste.

Fluoren $\begin{matrix} C_6H_4 \\ | \\ C_6H_4 \end{matrix} \Big\rangle CH_2$

Da dem Fluoren eine dem Carbazol analoge Constitution zukommt, so war natürlich eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren zu erwarten. Merkwürdiger Weise ergab sich jedoch nach der Fütterung folgendes unerwartete Resultat:

Tabelle V.

Harnmenge.	a $BaSO_4$ aus der Aether-schwefelsäure.	b $BaSO_4$ aus der Gesammt-schwefelsäure.	$\frac{a}{b}$ 100.	Bemerkungen.
1770	0,634	6,81	9,3	Normalharn.
1675	0,557	4,16	13,38	2,0 Fluoren.

Es ist hieraus zu ersehen, dass die Aetherschwefelsäuren nicht vermehrt, sondern eher etwas vermindert sind. Auffallend musste aber die starke Verminderung der Gesammtschwefelsäure von 6,81 auf 4,16 erscheinen, wodurch auch die Procentzahl bedeutend gestiegen ist. Diese Verminderung der Gesammtschwefelsäure konnte eine zufällige sein und war vielleicht durch Verdauungsstörungen hervorgerufen. Andererseits war es aber auch möglich, dass dem Fluoren eine die Eiweisszersetzung hemmende Wirkung zukommt. Um dies zu untersuchen, wurden sowohl im normalen Harn eines anderen, mit reiner Fleischnahrung gefütterten Hundes, als auch im Harn desselben Hundes nach Eingabe von 2,0 Fluoren die Gesammtschwefelsäure und der gesammte Umsatz an

Schwefel bestimmt. Durch eine starke Verminderung sowohl der Gesammtschwefelsäure wie des Gesammtschwefels nach der Eingabe von Fluoren wäre dann eine die Eiweisszersetzung hemmende Wirkung bewiesen. Zur Ermittelung des gesammten Schwefelumsatzes wurden 50 ccm Harn mit 10,0 Gramm kohlensaurem Natron und 5,0 Kalinitrat in einer Platinschale auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft. Hierauf wurde die Masse vorsichtig geglüht, bis alle organische Substanz verbrannt und eine ruhige, klare Schmelze erhalten war. Die Schmelze, in der alle Schwefelverbindungen des Harns zu Schwefelsäure oxydirt sind, wurde dann gelöst, mit starker Salzsäure übersättigt, gekocht und endlich durch Chlorbarium ausgefällt. Auf diese Weise gelangte ich zu folgenden Werthen:

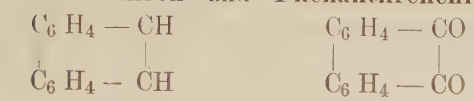
Tabelle VI.

Harnmenge.	$BaSO_4$ aus der Gesammtschwefelsäure.	$BaSO_4$ aus dem Gesammtschwefel.	Bemerkungen.
1660	—	11,155	Normalharn
1620	9,03	11,596	mehrerer kurz auf
1880	10,276	13,554	einander folgender
2010	8,908	12,474	Tage.
2030	8,631	11,948	2,0 Fluoren.

Man ersieht hieraus, dass durch Fluoren im Harn keine Verminderung der Gesammtschwefelsäure wie des Gesammtschwefels eingetreten ist; daher muss die zuerst eingetretene Verminderung der Gesammtschwefelsäure nach der Fluoren-Eingabe in der That als eine zufällige bezeichnet werden.

Das Fluoren verursachte keinerlei Störungen im Befinden der Hunde. Der helle Harn reducirte alkalische Kupferlösung nicht.

Phenanthren und **Phenanthrenchinon**.



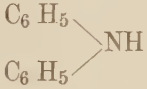
Die Bestimmung der Aetherschwefelsäure und der Gesammtschwefelsäure nach Eingabe dieser beiden Substanzen ergab Folgendes:

Tabelle VII.

Harnmenge.	a $BaSO_4$ aus der Aether-schwefelsäure.	b $BaSO_4$ aus der Gesammt-schwefelsäure.	$\frac{a}{b}$ 100.	Bemerkungen.
1770	0,634	6,81	9,3	Normalharn.
1690	0,3735	5,763	6,5	2,0 Phenanthren.
1680	0,4267	6,888	6,2	2,0 Phenanthren-chinon.

Während die Gesammtschwefelsäure also wenig verändert ist, hat die Aetherschwefelsäure nach Phenanthrenchinon- und noch mehr nach Phenanthren-Eingabe eine Verminderung erfahren. Wahrscheinlich besitzen die beiden Substanzen eine geringe antiseptische Wirkung, wodurch die Fäulniss von Eiweiss im Darmkanal schwächer ausfällt und so zu einer Verminderung der normalen, durch die Eiweissfäulniss entstehenden Aetherschwefelsäuren im Harn Veranlassung giebt.

Beide Substanzen wurden sehr gut von den Hunden vertragen. Glycuronsäuren waren nicht vorhanden, da alkalische Kupferlösung nicht reducirt wurde.

Diphenylamin 

Die Versuche mit Diphenylamin sind an zwei Hunden A und B angestellt worden:

Tabelle VIII.

Harnmenge.	a $BaSO_4$ aus der Aetherschwefelsäure.	b $BaSO_4$ aus der Gesammtschwefelsäure.	$\frac{a}{b}$ 100.	Bemerkungen.
Hund A. 1800	0,556	7,238	7,71	Normalharn.
Hund A. 1610	1,02	—	—	0,5Diphenylamin.
Hund B. 1550	0,6076	10,261	5,9	Normalharn.
Hund B. 1230	1,513	8,4575	17,8	2,0Diphenylamin.

Aus der Analyse geht hervor, dass eine bedeutende Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nach der Einführung von Diphenylamin stattgefunden hat, welche auf eine Oxydation dieses Körpers im Organismus schliessen lässt. Im Befinden der Hunde war in keiner Weise eine Störung durch die Fütterung eingetreten. Der helle Harn zeigte eine geringe Reductionsfähigkeit alkalischer Kupferlösung gegenüber, so dass jedenfalls eine gleichzeitige, wenn auch unbedeutende Paarung mit Glycuronsäure stattgefunden hat. Um das durch den Organismus gebildete Oxydationsproduct aus dem Harn zu gewinnen, wurden mehrere Hunde täglich mit 2,0 Diphenylamin gefüttert. Der gesammelte Harn nach Verfütterung von ca. 50 Gramm Substanz wurde nun eingedampft und wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Aus dem Aether-Auszuge hinterblieb nach dem Abdestilliren des Aethers ein geringer, öliger Rückstand, aus dem ich durch Auskochen mit Wasser blättrige Krystalle erhalten konnte, doch war die Menge derselben zu einer näheren Untersuchung viel zu gering. Ich konnte dagegen eine anscheinend leichte Zersetzlichkeit der Krystalle beobachten, da sich die Mutterlauge nach längerem Stehen blau färbte. Ferner färbten die Krystalle concentrirte Schwefelsäure, der eine Spur Salpetersäure zugesetzt war, intensiv grün. Diese Eigenschaften kommen auch dem weiter unten zu besprechenden Oxydiphenylamin zu, so dass dieser Körper

aller Wahrscheinlichkeit nach vorlag und wiederum durch geringe Spaltung der Aetherschwefelsäure während des Eindampfens entstanden war. Es wurde nun weiter der gesammte Harn zur Zerlegung der Aetherschwefelsäuren mehrere Stunden auf dem Wasserbade mit starker Salzsäure erhitzt und dann nach dem Erkalten wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdestilliren des Aethers verblieb ein dicker, extractartiger Rückstand, den ich in kaltem Alkohol löste und von zurückbleibendem Schwefel abfiltrirte. Die alkoholische Lösung verursachte in viel kaltes Wasser gegossen keine flockige Abscheidung, sondern eine gleichmässige, milchige Trübung, die unter dem Mikroskop gesehen sich als eine Vertheilung von sehr kleinen Oeltröpfchen erwies. Nach dem Verjagen des Alkohols versuchte ich nun aus dem theerigen Rückstand durch fractionirte Destillation einen einheitlichen Körper zu erlangen. Bei der Destillation des Extracts aus einem Destillirkölbchen erhielt ich verschiedene ölartige, farblose oder gelblich gefärbte Destillationsproducte und einmal auch blättrige Krystalle im Destillat, doch ging niemals längere Zeit bei einer constanten Temperatur Substanz über, so dass ich auf eine weiter gehende Zersetzung schliessen musste. Ich suchte nun eine neue Portion des Extracts mit Wasserdämpfen überzutreiben. Das Destillat zeigte denn auch eine Trübung mit einer geringen Ausscheidung. Durch Ausschütteln des Destillats mit Aether, Abdestilliren des Aethers und Auskochen des öligen Rückstandes mit Wasser konnte ich schöne, lange, etwas bräunliche Nadeln erhalten, die mit salpetersäurehaltiger Schwefelsäure eine Grünfärbung gaben, doch war diese Methode des Uebertreibens mit Wasserdämpfen zur Darstellung einer grösseren Menge nicht recht geeignet, da nur wenig Substanz mit den Wasserdämpfen übergeht. Nach einer Unterbrechung der Destillation fiel mir auf, dass in dem Destillationskolben sich beim Erkalten entweder blättrige oder lange, nadel-

förmige Krystalle ausschieden und dass auch der ganze dicke, theerige Rückstand auf dem Boden des Kolbens von Krystallen durchsetzt zu sein schien. Ich kochte daher einfach den dickölligen Rückstand wiederholt mit Wasser aus und filtrirte, wobei das etwa auf das Filter gelangende Oel auf demselben zurückblieb. In dem gelblich oder bräunlich gefärbten Filtrat schieden sich beim Erkalten schöne blättrige Krystalle oder lange Nadeln je nach der stärkeren oder schwächeren Concentration der Lösung aus. Durch wiederholte Umkrystallisation der Krystallmasse aus heissem Wasser erhielt ich prachtvolle, oft zolllange dünne Nadeln, die allerdings stets noch etwas gefärbt waren, jedoch mit den aus der Destillation mit Wasserdämpfen erhaltenen sowohl in dem Schmelzpunkte als auch in der Grünfärbung von salpetersäurehaltiger Schwefelsäure völlig übereinstimmten. Die Krystalle scheinen an der Luft in feuchtem Zustande, zumal bei Gegenwart von etwas Salzsäure, sehr leicht eine Veränderung oder Zersetzung zu erleiden unter Bildung eines blauen Farbstoffs. So wurden sämmtliche Filter, durch die eine Lösung der Krystalle filtrirt war, sowie auch häufig die Mutterlaugen, aus denen sich die Krystalle abgeschieden hatten, intensiv blau gefärbt. Beim Eindampfen von nicht blau gefärbten Mutterlaugen auf dem Wasserbade zeigte sich diese Veränderung besonders deutlich, da am Rande der Schale und auf der Oberfläche der Flüssigkeit sich immer grössere Mengen eines blauen, bei dieser Temperatur theerigen Farbstoffs bildeten. Ebenso färbte sich beim Uebertreiben mit Wasserdämpfen in dem Destillationskolben sowohl das dicke Oel als auch die darüber befindliche Flüssigkeit immer intensiver, je länger ich Wasserdämpfe hindurch leitete. Trotzdem schieden sich beim Auskochen des blauen Oels nur schöne, farblose Krystalle aus, die allerdings beim Abfiltriren und Trocknen über Schwefelsäure wieder eine geringe Färbung annahmen. Nachdem ich aus dem theerigen Rückstand durch Aus-

kochen keine Krystalle mehr erhalten konnte, löste ich ihn in Alkohol. Die alkoholische, intensiv blaue Lösung in viel kaltes Wasser gegossen gab eine blaue, milchige Mischung, ohne dass eine Abscheidung erfolgte. Doch setzte sich der blaue Farbstoff leicht durch Zusatz von Salzsäure in Flocken ab und konnte nun abfiltrirt, ausgewaschen und getrocknet werden. Ebenso wurden die verschiedenen Mutterlaugen, aus denen keine weiteren Krystalle erhalten werden konnten, eingedampft und aus dem Rückstand in derselben Weise der Farbstoff abgeschieden. Derselbe war in Benzol, Aether und Wasser unlöslich, sehr leicht löslich dagegen in Alkohol. Es gelang mir nicht, ihn in eine krystallisirte Form zu bringen.

Nach einer nochmaligen längeren Fütterung der Hunde mit Diphenylamin wurde der eingedampfte Harn sofort mit starker Salzsäure zerlegt und mit Aether ausgeschüttelt. Das nach dem Abdestilliren des Aethers verbleibende dicke Oel wurde nun direct wiederholt mit Wasser ausgekocht. Durch diese vereinfachte Operation konnte ich denn auch eine bei weitem grössere Ausbeute an Krystallen erhalten. Es blieb, da eine Zersetzung lange nicht in demselben Maasse stattgefunden hatte wie vorher, auch bedeutend weniger von dem blauen Oel zurück. Durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser konnte ich nur schwach gefärbte Krystalle erhalten, doch schwankte der Schmelzpunkt zwischen 60 bis 70°, da anscheinend der Schmelzpunkt durch die geringsten Spuren des Farbstoffs sehr herabgesetzt wird. Ich löste daher zur besseren Reinigung alle erhaltenen Krystalle in salzsäurehaltigem, heissem Wasser, wodurch der blaue Farbstoff abgeschieden und abfiltrirt werden konnte. Das Filtrat wurde nun mit kohlensaurem Natron nahezu neutralisirt und nochmals filtrirt. Die sich nun ausscheidenden, rein weissen Blättchen wurden möglichst rasch gesammelt, ausgewaschen und über Schwefelsäure im Vacuum getrocknet. Doch auch diesmal wurden die

Krystalle wieder schwach bläulich gefärbt. Der Schmelzpunkt lag bei 66°. Löste ich nun die Substanz in heissem Benzol, so blieb die blaue Verunreinigung in kaum bemerkbaren Flocken ungelöst und beim Filtriren auf dem Filter zurück. Wurde das Filter mit Alkohol übergossen, erhielt ich sofort eine blaue Lösung. Aus der Benzollösung dagegen konnte ich durch Verdunsten des Lösungsmittels eine fast rein weisse Substanz gewinnen, die aus grossen dicht und fest zu Drusen zusammengelagerten, bei 70° schmelzenden Blättchen bestand. Bei einer nun nochmals vorgenommenen Krystallisation aus heissem Wasser zeigten auch die erhaltenen zollangen, prächtigen Nadeln einen Schmelzpunkt von 70°. Die Elementaranalyse lieferte für 0,3045 der aus Benzol krystallisirten Substanz I 0,8777 CO_2 und 0,1724 H_2O, für 0,2706 der dann noch einmal aus Wasser umkrystallisirten Substanz II 0,778 CO_2 und 0,1582 H_2O. Hieraus ergeben sich folgende Werthe:

		gefunden:	berechnet: für $C_{12}H_{11}NO$
C,	I	78,58 %	77,84 %
	II	78,38 %	
H,	I	6,28 %	5,94 %.
	II	6,49 %	

Dass die erhaltenen Werthe bei der Elementaranalyse etwas abweichend von den für ein Oxydiphenylamin berechneten ausgefallen sind, ist wohl darin begründet, dass ich, trotz aller auf Reinigung der Substanz verwendeten Mühe, keine absolut reine, völlig ungefärbte Substanz erhalten konnte. Immerhin sind die Zahlen nur auf ein im Thierkörper entstandenes Oxydiphenylamin $\begin{matrix} C_6H_4 \text{—} OH \\ C_6H_5 \diagup NH \end{matrix}$ zu beziehen und nicht auf irgend ein anderes Oxyderivat des Diphenylamins anwendbar. Durch die weiter unten angeführte Vergleichung meines Körpers mit

dem para-Oxydiphenylamin wird denn auch mit Sicherheit diese Oxydation bestätigt.

Das durch Verfütterung von Diphenylamin aus dem Harn erhaltene Oxydiphenylamin stellt also bei 70° schmelzende Blättchen oder Nadeln dar, die leicht in Aether, Alkohol und Benzol, ziemlich leicht in verdünnter Salzsäure und heissem Wasser, schwieriger in kaltem Wasser löslich sind. Mit Millon's Reagens entsteht in der Kälte eine grünlich gelbe Färbung, beim Erwärmen eine Ausscheidung von gleicher Farbe. Mit Eisenchlorid giebt es eine rothe Färbung. Mit Silbernitratlösung entsteht in der Kälte ein schön orangerother Niederschlag, beim Erwärmen findet Reduction statt. Ammoniakalische Silberlösung wird sofort in der Kälte reducirt. Als besonders scharfe Reaction muss die intensive Grünfärbung mit concentrirter Schwefelsäure, der eine Spur Salpetersäure oder besser Salpeter zugefügt ist, bezeichnet werden. Durch Zusatz von mehr Salpeter oder Salpetersäure geht die grüne Färbung in eine intensiv rothe über. Durch Bromwasser wird eine orangerothe Färbung und Abscheidung verursacht.

Zum Vergleich und zu der dadurch vielleicht ermöglichten Feststellung der Constitution des durch Oxydation im Thierkörper gewonnenen Oxydiphenylamins habe ich das para-Oxydiphenylamin dargestellt. Ich versuchte zuerst durch Behandeln von diphenylaminsulfonsaurem Kali mit Kalischmelze ein Oxydiphenylamin zu erhalten. Das diphenylaminsulfonsaure Kali wurde nach Merz und Weith[1] dargestellt. Ich erhitzte 5 Theile Diphenylamin mit 6 Theilen concentrirter Schwefelsäure längere Zeit auf 150—170°, bis ich eine grüne, beim Erkalten glasige Masse erhalten hatte. Nach dem Lösen der Masse wurde überschüssige Schwefelsäure durch Kochen mit kohlensaurem Baryt entfernt und aus dem

[1] Berichte d. deutsch. chemisch. Gesellschaft 1873, Bd. VI, S. 1512.

Filtrat dann das Barytsalz der Monosulfonsäure in sehr kleinen Nadeln erhalten. Durch Kochen mit der entsprechenden Menge Kalilauge wurde das Barytsalz hierauf in das Kalisalz übergeführt. Das bei 120° ausgetrocknete Kalisalz schien jedoch beim Hinzufügen zu geschmolzenem Aetzkali eine Zersetzung zu erleiden, da sofort dichte, braune Dämpfe von unangenehmem, an Carbylamin erinnernden Geruch entwichen. Die Schmelze wurde nun gelöst, mit Salzsäure neutralisirt und mit Aether ausgeschüttelt. Von dem Aetherauszug wurde dann der Aether abdestillirt, der Rückstand mit Wasser ausgekocht und filtrirt. Aus dem Filtrat konnte aber in keiner Weise eine krystallisirende Verbindung erhalten werden. Verschiedene andere Schmelzversuche des sulfonsauren Kalisalzes mit Kalihydrat, bei denen ich mit Mengenverhältnissen und Temperatur wechselte, führten gleichfalls zu negativem Resultat, was nicht zu verwundern ist. da beim Schmelzen von amidobenzolsulfonsaurem Kali mit Kalihydrat ebenfalls Zersetzung stattfindet und nicht das betreffende Amidophenol entsteht.

Ich wandte nun, um das para-Oxydiphenylamin zu gewinnen, eine andere von A. Calm[1] angegebene Vorschrift an. Durch zehnstündiges Erhitzen von 10 Theilen Hydrochinon, 36 Theilen Anilin und 20 Theilen Chlorcalcium im zugeschmolzenen Rohr auf 250—260° erhielt ich eine gelblichbraune, blättrige Krystallmasse, die ich in verdünnter, heisser Salzsäure löste. Die von Verunreinigungen abfiltrirte, tiefblaue Lösung wurde mit Soda nahezu neutralisirt, wobei sich wieder Verunreinigungen abschieden. Es wurde nun nochmals filtrirt und das Filtrat mit sehr viel concentrirter Natriumacetatlösung versetzt. Hierdurch erfolgte eine bedeutende Ausscheidung von bräunlich gefärbten Blättchen, die nach dem Abfiltriren, Auswaschen und Trocknen in einer

[1] Berichte d. deutsch. chemisch. Gesellsch. 1883, B. XXI, S. 2799.

Porcellanschale auf dem Wasserbade geschmolzen wurden. Die nach dem Erkalten in der Schale erstarrte Krystallmasse wurde dann zwischen porösen Thonplatten gepresst und hierauf nochmals in der vorherigen Weise durch Lösen in verdünnter Salzsäure, Neutralisiren mit Soda und Filtriren gereinigt. Die durch Natriumacetatlösung abgeschiedenen Krystalle wurden nun nach dem Auswaschen und Trocknen in wenig Benzol gelöst. Aus der filtrirten Benzollösung schieden sich auf Zusatz von Petroleumäther sehr schöne, fast farblose Blättchen ab, die abfiltrirt und mit Petroleumäther ausgewaschen wurden. Durch einmaliges Umkrystallisiren dieser Blättchen aus viel heissem Wasser erhielt ich nun prachtvolle, zolllange, nur wenig gefärbte Nadeln oder bei stärkerer Lösung Blättchen vom Schmelzpunkt 70°. Es zeigte sich bei dem so erhaltenen para-Oxydiphenylamin in Bezug auf Schmelzpunkt, Reactionen und Bildung des blauen Farbstoffs zumal bei Gegenwart von etwas Salzsäure eine völlige Uebereinstimmung mit meinem aus dem Harn gewonnenen Präparat. Es wird also dem Thierkörper zugeführtes Diphenylamin zu para-Oxydiphenylamin oxydirt, welches in der Aetherschwefelsäure-Verbindung dann im Harn wieder erscheint.

Aus der Vermehrung der Aetherschwefelsäure lässt sich in der früher dargelegten Weise annähernd berechnen, dass von 0,5 gr Diphenylamin 0,34 oder 68 %, von 2,0 Gramm dagegen nur 0.66 oder 33 % oxydirt worden sind, so dass also auch hier das Eingeben von grösseren Mengen wiederum nicht günstig ist.

Diphenylmethan $C_6H_5 \diagdown \diagup CH_2$ C_6H_5

Nach dem Eingeben von 2,0 Gramm Diphenylmethan, welche dem Thier des starken Geruchs wegen in Gelatinekapseln, weil sonst verweigert, beigebracht wurden, habe ich folgende Resultate erhalten:

Tabelle IX.

Harnmenge.	a $BaSO_4$ aus der Aether-schwefelsäure.	b $BaSO_4$ aus der Gesammt-schwefelsäure.	$\frac{a}{b}$ 100.	Bemerkungen.
1550	0,6076	10,261	5,9	Normalharn.
1800	1,366	9,003	15,2	2,0 Diphenyl-methan.

Die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren beweist also eine Oxydation des Diphenylmethans im Thierkörper. Das Befinden des Hundes war ein völlig normales. Der helle Harn bewirkte eine nicht mehr wie gewöhnliche Reduction einer alkalischen Kupferlösung, so dass keine Paarung mit Glycuronsäure eingetreten ist. Zur Gewinnung des Oxydationsproductes aus dem Harn wurde mehreren Hunden täglich 2,0 Diphenylmethan in Gelatinekapseln eingegeben. Die eingedampften Harnmengen gaben mit Aether ausgeschüttelt nach dem Abdestilliren des Aethers einen geringen, schmierigen Rückstand, der nur aus Farbstoffen, Harnstoff und dergl. bestand, aus dem dagegen in keiner Weise unverändertes Diphenylmethan oder irgend eine andere krystallisirbare Substanz erhalten werden konnte. Der Harn wurde nun zur Zerlegung der Aetherschwefelsäure mehrere Stunden auf dem Wasserbade mit starker Salzsäure erhitzt, dann mit Ammoniak neutralisirt und nach dem Erkalten wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Aus dem Aetherauszug hinterblieb nach dem Abdestilliren des Aethers ein brauner, dickflüssiger Rückstand, der in Alkohol gelöst und vom Schwefel abfiltrirt wurde. Die alkoholische Lösung verursachte in viel kaltes Wasser gegossen keine Substanzscheidung, sondern es bildete sich durch eine Vertheilung sehr kleiner Oeltröpfchen eine gleichmässige, milchige Trübung. Das nach dem Verjagen des Alkohols hinter-

bleibende Oel lieferte mit heissem Wasser ausgekocht ein Filtrat, welches selbst nach tagelangem Stehen auf Eis keine krystallisirbaren Producte, sondern nur ölige Schmieren absetzte. Bei einer directen Destillation des öligen Extracts aus einem Destillirkölbchen erhielt ich gelbliche, ölige Flüssigkeiten von unangenehmem Geruch. Eine niemals längere Zeit constant bleibende Temperatur bei der Destillation und ein sehr bedeutender, im Kolben zurückbleibender Rückstand von Kohle liess aber auf eine weitgehende Zersetzung schliessen. Ich versuchte nun, ob durch Uebertreiben mit Wasserdämpfen zu einheitlichen Substanzen zu gelangen sei. Das Destillat war trübe, enthielt kleine Oeltröpfchen und gab mit Millon's Reagens erwärmt eine schöne rothe Färbung. Das Destillat schüttelte ich nun wiederholt mit Aether aus, wodurch die flüchtigen Bestandtheile aufgenommen wurden. Nach dem Abdestilliren des Aethers verblieb ein braunes Oel als Rückstand, welches durch Erwärmen in einer Porcellanschale auf dem Wasserbade von Wasser befreit wurde. Durch Auskochen dieses Oels mit Wasser konnte ich wiederum keine Krystalle erhalten; wurde es dagegen längere Zeit auf Eis gestellt, so erstarrte es, zumal beim Umrühren, oft plötzlich zu einem dicken Krystallbrei. Die Krystalle wurden durch Pressen zwischen porösen Thonplatten von öligen Verunreinigungen befreit und aus heissem Wasser umkrystallisirt. Durch zweimalige Umkrystallisation erhielt ich dann die Substanz völlig rein in prachtvollen, farblosen, zolllangen, seidenglänzenden Nadeln. Da nur sehr wenig Substanz mit den Wasserdämpfen bei der Destillation übergeht, musste ich viele Tage lang ununterbrochen die Destillation fortsetzen, um eine genügende Quantität Substanz zu gewinnen. Die Destillation wurde erst unterbrochen, als durch Millon's Reagens keine Rothfärbung mehr im Destillat erzeugt wurde. Es schien diese zeitraubende Methode jedoch die einzige Möglichkeit zu bieten, eine reine Substanz zu er-

halten, da alle meine Bemühungen, auf einfacherem Wege dieselbe zu gewinnen, ohne Erfolg waren. Bei der Elementaranalyse gaben 0,1696 Substanz 0,5274 CO_2 und 0,108 H_2O, folglich:

	gefunden:	berechnet: für $C_{13}H_{12}O$
C	84,80 %	84,78 %
H	7,07 %	6,52 %.

Aus den gefundenen Zahlen geht mit Sicherheit hervor, dass meine Substanz ein Oxydiphenylmethan $\begin{matrix} C_6H_4 \diagdown -OH \\ \qquad\qquad\quad \diagdown CH_2 \\ C_6H_5 \diagup \end{matrix}$ darstellt.

Das durch Oxydation im Organismus entstandene Oxydiphenylmethan krystallisirt in langen, dünnen seidenglänzenden Nadeln, die den Schmelzpunkt von 84° zeigen. Mit Millon's Reagens entsteht eine schöne Rothfärbung mit nachfolgender Abscheidung eines rothen Farbstoffes. Mit Eisenchlorid wird beim Erwärmen ein rothbrauner Niederschlag erzeugt. Ammoniakalische Silberlösung wird weder in der Kälte, noch beim Erhitzen reducirt. In etwas Schwefelsäure gelöst entsteht auf Zusatz von wenig Salpeter eine Rothfärbung. Mit Bromwasser bildet sich ein weisser Niederschlag.

Durch Erhitzen von Benzylchlorid und Phenol mit Zinkstaub entsteht nach Paterno[1] ein Benzylphenol $C_{13}H_{12}O$ vom Schmelpunkt 84°. Derselbe auch bei 84° schmelzende Körper wird nach Liebmann[2] durch Einwirkung von Benzylalkohol auf Phenol bei Gegenwart von wenig Chlorzink erhalten. Durch Diazotirung von para-Amidodiphenylmethan stellte Basler[3] para-Oxydiphenylmethan dar, welches er als identisch mit dem Benzylphenol

---

[1] Berichte d. deutsch. chemisch. Gesellsch., Bd. V 1872, S. 288 u. 435
[2] „ „ „ „ „ Bd. XV, S. 152, 1882.
[3] „ „ „ „ „ Bd. XVI, S. 2719, 1883.

erkannte, obschon er einen niedrigen Schmelzpunkt von 81,5° fand. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, dass auch mein Oxydiphenylmethan, welches wie die erwähnten Körper in Nadeln krystallisirt und auch einen Schmelzpunkt von 84° zeigt, ebenfalls die Para-Verbindung darstellt.

Das dem Thierkörper zugeführte Diphenylmethan wird also oxydirt zu para-Oxydiphenylmethan, welches in der Form der Aetherschwefelsäure durch den Harn ausgeschieden wird. Unverändertes Diphenylmethan oder andere Oxydationsstufen konnte ich nicht im Harn nachweisen.

Aus der Vermehrung der Aetherschwefelsäure lässt sich in der früheren Weise noch annähernd berechnen, dass von 2,0 Diphenylmethan in 24 Stunden 0,55 oder 27,5 % zur Oxydation gelangt sind.

Versuche zur directen Oxydation von Diphenyl, Carbazol, Diphenylamin u. Diphenylmethan ausserhalb des Thierkörpers.

Da eine directe Oxydation des Benzols zu Phenol, wie dieselbe im Thierkörper stattfindet, mit verschiedenen Oxydationsmitteln sich auch extra corpus als möglich erwiesen hat, so stellte auch ich einige Oxydationsversuche mit obigen Substanzen, die im Thierkörper eine Oxydation erleiden, an. Es wurden zunächst je ein bis zwei Gramm von den Substanzen ungefähr zehn Stunden lang im siedenden Wasserbade in mit aufgesetztem Kühlrohr versehenen Kölbchen mit Wasserstoffsuperoxyd und etwas Natriumcarbonat erhitzt. In keinem Falle jedoch konnte eine Oxydation dieser Körper nachgewiesen werden. Dagegen konnte ich beim Diphenylmethan eine Oxydation,

jedenfalls zu Oxydiphenylmethan nachweisen, wenn ich diesen Körper mit einem Brei von frisch gefälltem, durch Stärkezucker aus Kupfervitriollösung reducirtem Kupferoxydul längere Zeit bei Luftzutritt digerirte. Die Einwirkung fand schon bei 40°, also bei Körpertemperatur statt. Der Nachweis einer stattgefundenen Oxydation wurde durch Millon's Reagens geführt, welches mit der vom Kupferoxydul und unverändertem Diphenylmethan abfiltrirten Flüssigkeit eine deutliche Rothfärbung zeigte. Bei Diphenyl und Carbazol konnte ich keine Einwirkung feststellen, doch wird bei letzterem Körper ebenso wie beim Diphenylamin der Nachweis erschwert, da die Oxy-Verbindungen derselben keine charakteristische Phenol-Reaction mit Millon's Reagens geben. Beim Diphenylamin möchte ich noch erwähnen, dass an den Wandungen der Gefässe, während der Behandlung mit Kupferoxydul, sich geringe Mengen von grünem oder bläulichem Farbstoff bildeten, so dass schon hieraus auf eine geringe Oxydation geschlossen werden kann, da etwa gebildetes Oxydiphenylamin sehr leicht den oben behandelten blauen Farbstoff liefern würde. Das Diphenylmethan ist schon deswegen für die Oxydation durch Kupferoxydul am meisten geeignet, weil es schon bei 26° flüssig wird, während Diphenylamin bei 54°, Diphenyl bei 70,5° und Carbazol erst bei 238° schmilzt.

Ich stellte nun noch einige Versuche an, ob unter gleichzeitiger Oxydation der obigen Körper sich eine synthetische Bildung der Aetherschwefelsäuren als möglich erweist. Nach einer mündlichen, bisher nicht veröffentlichten Mittheilung des Herrn Professor O. Nasse bildet das durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Benzol bei 40° entstehende Phenol bei Gegenwart von schwefelsaurem Natron Phenolätherschwefelsäure. Der Nachweis derselben erfolgt leicht durch Ausfällen des Natriumsulfats mit überschüssigem Chlorbarium und Kochen des Filtrats mit starker Salzsäure, wobei durch

Spaltung der gebildeten Aetherschwefelsäure ein Niederschlag von schwefelsaurem Baryt entsteht. Ich liess nun unter Zusatz von Natriumsulfat einerseits Wasserstoffsuperoxyd, andererseits Kupferoxydul mit etwas zugefügter Salzsäure auf die obigen Körper stundenlang im siedenden Wasserbade einwirken. Nach Ausfällen des Natriumsulfats mit alkalischer Barytlösung konnte ich jedoch in keinem Falle beim Kochen des Filtrats mit starker Salzsäure einen Niederschlag von schwefelsaurem Baryt erhalten, so dass also Aetherschwefelsäuren sich nicht gebildet hatten.

Zum Schlusse möchte ich noch auf eine allgemeine Eigenschaft der aromatischen Substanzen in Betreff ihres Verhaltens im Thierkörper hinweisen. Ich erwähnte schon oben, bei Besprechung der Ansicht von Drechsel, dass die Veränderungen, welche gewisse Substanzen im Thierkörper erfahren, in keiner Weise verschieden von den Veränderungen dieser Körper ausserhalb des Thierkörpers ausfallen. Bekanntlich finden bei der Substitution des Benzols gewisse Gesetzmässigkeiten statt, welche E. Nölting[1] in bestimmten Regeln ausdrückte. Wenn nämlich eine Stelle des Benzolkerns durch eine Alkyl-, Halogen-, Amido- oder Hydroxylgruppe besetzt ist, so entstehen durch Einwirkung von Chlor, Brom, Jod, Salpetersäure oder Schwefelsäure als Hauptproducte Para-Derivate, neben wechselnden aber immer geringeren Mengen von Ortho-Derivaten. Diese Regel kann auch für die Hydroxylirung aromatischer Körper Anwendung finden. Erfahren nämlich aromatische Körper, welche schon eine Stelle des Körpers besetzt haben, eine Hydroxylirung, sei es im Thierkörper oder sei es ausser-

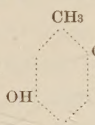
---

[1] Berichte d. deutsch. chemisch. Gesellsch., Bd. IX, S. 1797, 1876

halb desselben (Drechsels elektrolytische Versuche), so nimmt die eintretende Hydroxylgruppe am leichtesten und in den meisten Fällen sogar ausschliesslich zu der besetzten Stelle die Para-Stellung ein. Ist aber diese Stelle bereits besetzt, so zeigt sich im thierischen Organismus zunächst eine Hydroxylirung als nicht möglich und muss dieselbe auch extra corpus als unwahrscheinlich bezeichnet werden.

Für diese Erweiterung der Nölting'schen Regel seien hier einige von der physiologischen Chemie gelieferte Thatsachen als Beweise angeführt. Durch Oxydation von Phenol im Thierkörper entsteht nach E. Baumann und C. Preusse[1] zum grösseren Theil die Para-Verbindung Hydrochinon, in geringerer Menge Resorcin. Ortho-Kresol

bildet nach C. Preusse[2] im Thierkörper Tolu-



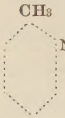
hydrochinon , in dem die eingetretene Hydroxyl-

gruppe sich in Para-Stellung zu der schon vorhandenen

stellt, während para-Kresol keine Hydroxylirung er-

fahren kann. Anilin wird nach Schmiedeberg[3] zu

para-Amidophenol oxydirt. Während ortho-Toluidin



Aetherschwefelsäuren liefert[4], bildet para-Toluidin

---

[1] Zeitschrift für physiolog. Chemie 1879, Bd. III, S. 156.

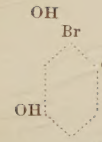
[2] „ „ „ „ 1881, Bd. V, S. 57.

[3] Archiv für experiment. Patholog, Bd. VIII, S. 12.

[4] Baumann & Herter, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1877, Bd. I, S. 266 und Hammerbacher, Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiolg. 1883, Bd. XXXIII, S. 102.

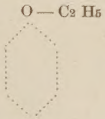
dieselben nicht, da hier keine Oxydation stattfinden kann. Brombenzol liefert nach Baumann und Preusse[1] ausser den Mercaptursäuren hauptsächlich para-Bromphenol

, neben geringen Mengen von Bromhydrochinon



, welches erst wieder durch weitere Oxydation von ortho-Bromphenol

entstanden sein kann. Nach Eingabe von Cumol (Isopropylbenzol), Normalbutylbenzol, α und β Isobutylbenzolen entstehen nach Nencki und Giacosa[2] in allen Fällen die betreffenden Oxyverbindungen in Paarung mit Schwefelsäure. Leider haben diese Forscher die Oxyverbindungen nicht isolirt, wahrscheinlich würden diese dann auch die para-Verbindungen dargestellt haben. Kossel[3] erhielt nach Fütterung von Phenetol (Phenolaethylaether)



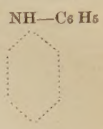
eine linksdrehende, von ihm Chinäthonsäure genannte Verbindung, die bei der Spaltung[4] Aethylhydrochinon

und linksdrehende Glycuronsäure lieferte. Das Aethylhydrochinon

[1] Zeitschr. für physiolog. Chemie 1881, Bd. V, S. 309.
[2] „ „ „ „ 1880, Bd. IV, S. 325.
[3] „ „ „ „ 1880, Bd. IV, S. 296.
[4] „ „ „ „ 1888. Bd. XIII, S. 186.

war zum andern Theil in Form der Aetherschwefelsäure im Harn ausgetreten.[4]

Endlich nach meinen in dem Vorstehenden ausführlich mitgetheilten Untersuchungen wird Diphenyl zu para-Oxydiphenyl

, Diphenylamin 

zu para-Oxydiphenylamin

und Diphenylmethan

zu para-Oxydiphenylmethan oder Benzylphenol

im thierischen Organismus oxydirt, während die para-Verbindungen, wie Benzidin

und Dibromdiphenyl

eine Hydroxylirung im Thierkörper nicht erfahren.

Vorstehende Arbeit wurde auf Veranlassung und unter Leitung des Herrn Professor O. Nasse im Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie in Rostock ausgeführt.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer für die mannigfache Anregung und Berathung, die er mir stets in so liebenswürdiger Weise zu Theil werden liess, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

[4] Kühling, Inaugur.-Dissertat. Berlin 1888.